

LIQUID FOR PERITONEAL LAVAGE

Patent Number: JP2304026
Publication date: 1990-12-17
Inventor(s): KIMURA ISAMI; others: 02
Applicant(s): MORISHITA PHARMACEUT CO LTD

Requested Patent: JP2304026

Application Number: JP19890123573 19890516

Priority Number(s):

IPC Classification: A61K33/00; A61K9/08; A61K33/00

EC Classification:

Equivalents:

Abstract

PURPOSE: To provide a safe liquid for peritoneal lavage, containing Na^{+} , Ca^{++} , Mg^{++} , Cl^{-} and organic acid anion at specific concentrations, having an osmotic pressure falling within a specific range and causing minimized water-absorption and disturbance of the balance of serum electrolytes.

CONSTITUTION: The objective peritoneal lavaging liquid contains 125 to 150mEq/l of Na^{+} , 1 to 5mEq/l of Ca^{++} , 0.5 to 2mEq/l of Mg^{++} , 90 to 120mEq/l of Cl^{-} and 10 to 60mEq/l of anions of organic acid (e.g. acetic acid, lactic acid or citric acid) and has an osmotic pressure of 285 to 320mOsm/kg. The liquid is further compounded with $\leq 5\text{mEq/l}$ of K^{+} , an osmotic pressure regulator to raise the osmotic pressure to be slightly higher than the osmotic pressure of blood (e.g. sugar or low-molecular polyhydric alcohol) and an adhesion-preventing agent (e.g. chitosan or sodium alginate) to prevent the post-operative intraabdominal adhesion.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

⑫ 公開特許公報 (A) 平2-304026

⑬ Int.CI.

A 61 K 33/00
 9/08
 33/00
 // (A 61 K 33/00
 33:14
 33:06
 33:20
 31:19)

識別記号 ADD 7431-4C
 M 7624-4C
 ABY
 7431-4C
 7431-4C
 7431-4C
 7375-4C

⑭ 公開 平成2年(1990)12月17日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全3頁)

⑮ 発明の名称 腹腔洗浄液

⑯ 特願 平1-123573

⑯ 出願 平1(1989)5月16日

⑰ 発明者 木村 伊佐美 滋賀県蒲生郡竜王町山面35番地334
 ⑰ 発明者 神谷 明美 滋賀県野洲郡野洲町大篠原1823-1
 ⑰ 発明者 佐藤 誠 滋賀県守山市播磨田町166-40
 ⑰ 出願人 森下製薬株式会社 大阪府大阪市中央区道修町3丁目3番8号

明細書

1. 発明の名称

腹腔洗浄液

2. 特許請求の範囲

(1) 少なくともナトリウムイオン、カルシウムイオン、マグネシウムイオン、塩素イオン及び薬理学的に許容される有機酸のアニオンを含有する水溶液であって、各電解質の濃度が下記範囲内にあり、かつ浸透圧が 285~320 mOsm/kg の範囲内にあることを特徴とする腹腔洗浄液。

Na⁺ 125~155 mEq/lCa⁺⁺ 1~5 mEq/lMg⁺⁺ 0.5~2 mEq/lCl⁻ 90~120 mEq/l

有機酸のアニオン 10~60 mEq/l

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、腹腔洗浄液に関する。

(従来の技術)

腹腔洗浄法は、消化管穿孔時の腹腔内洗浄、術

後の腹腔内細菌の排除あるいは腹膜炎時の細菌毒の排除などを目的として行われている。腹腔洗浄液としては、従来、生理食塩液が用いられてきた。しかし、1回につき大量の生理食塩液を使用するため、水分の吸収や血清電解質バランスの乱れが生じるといった問題点を有していた。

(発明が解決しようとする課題)

本発明は、水分の吸収や血清電解質バランスの乱れをできるだけ少なくした安全な腹腔洗浄液を提供することを目的とする。

(課題を解決するための手段)

本発明者らは、上記目的を達成するため、動物実験により、腹腔内投与した電解質溶液の水分と電解質の動態について詳細に検討した。その結果、好ましい電解質の濃度範囲と浸透圧範囲を見いだし本発明を完成することができた。

すなわち、本発明は、少なくともナトリウムイオン、カルシウムイオン、マグネシウムイオン、塩素イオン及び薬理学的に許容される有機酸のアニオンを含有する水溶液であって、各電解質の濃

度が下記範囲内にあり、かつ浸透圧が 285~320 mOsm/kg の範囲内にあることを特徴とする腹腔洗浄液を提供するものである。

Na ⁺	125~155 mEq/l
Ca ⁺⁺	1~ 5 mEq/l
Mg ⁺⁺	0.5~ 2 mEq/l
Cl ⁻	90~120 mEq/l
有機酸のアニオン	10~ 60 mEq/l

本発明において、薬理学的に許容される有機酸のアニオンとしては、酢酸、乳酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸等のアニオンが挙げられ、これから選択された少なくとも1種を含有すればよい。

その濃度範囲の10~60 mEq/l は、水に溶かした有機酸塩が加水分解して、非解離の有機酸として存在するものも含めた合計量の範囲を意味する。

本発明の腹腔洗浄液は、前記組成を基本とするが、好ましい実施態様として、生体内の重要な電解質K⁺を含ませることができる。その濃度については、高すぎることによって腹膜を通して体内に移行し、重篤な高カリウム症状を惹起しないよ

- 3 -

記濃度範囲内、かつ浸透圧範囲内になるよう蒸留水に溶解し、無菌濾過後、容器に充填して滅菌処理すればよい。pHは、通常中性付近に保たれる。

〔作 用〕

本発明腹腔洗浄液は、ラットを用いた実験に基づいて各電解質をバランスよく処方されていることから、洗浄液に起因する生体内の電解質バランスの乱れが少ない。特に、塩素イオンが腹膜から体内に急速に多量移行すると、アシドーシスを惹起し好ましくないが、本発明腹腔洗浄液は生理食塩液と比較して大幅に改善されている。併せて浸透圧が等張乃至やや高めになるよう調製されていることから、水分の吸収も少なく安全なものとなっている。

なお、本発明における浸透圧は、人の血清浸透圧がラットのそれ(約 310 mOsm/kg)と比較して約20 mOsm/kg低いことを勘案し、ラットの実験結果から導き出したものである。

本発明腹腔洗浄液による腹腔内の洗浄効果については、溶質の濃度がほぼ等しい従来の生理食塩

う留意する必要があり、通常 5 mEq/lまでの範囲で、患者の病態に応じて増減するのが望ましい。

さらに、好ましい実施態様として、浸透圧を前記電解質により血清浸透圧と等張(285~290 mOsm/kg)付近にして、その上にブドウ糖、果糖、ショ糖等の糖類、あるいはグリセロール、キシリトール等の低分子多価アルコール類等の浸透圧調節剤を加えて、やや高張(300 mOsm/kg 前後)にした処方を挙げることができる。また、術後の腹腔内癒着がしばしば問題になることから、その防止作用を有するキトサン、アルギン酸ナトリウム、低分子デキストラン等をごく少量添加してもよい。

以上の如く構成された本発明の腹腔洗浄液は、同様の目的で胸腔内の洗浄にも有効かつ安全に使用できる。

本発明腹腔洗浄液は、通常の輸液製造法と同様の操作で容易に製造できる。例えば、ナトリウム、カルシウム、マグネシウム、必要に応じてカリウムの塩化物及び前記例示の何れかの有機酸塩、さらに必要に応じて浸透圧調節剤や癒着防止剤を前

- 4 -

液と同等の効果が期待できる。

〔実施例 1〕

日本薬局方塩化ナトリウム 56.1g、日本薬局方塩化カリウム 2.98g、日本薬局方塩化カルシウム(2水和物) 1.47g、日本薬局方塩化マグネシウム(6水和物) 1.02g、乳酸ナトリウム(和光純薬工業製、特級: 含量72.6%) 67.9g 及び日本薬局方ブドウ糖 50.0gを蒸留水10lに溶解した。得られた溶液を 500mlのガラス瓶に充填し、密栓後、オートクレーブ中 121°Cで40分間滅菌して目的とする腹腔洗浄液を得た。

第1表 溶質濃度及び浸透圧

Na ⁺ (mEq/l)	140
K ⁺ (mEq/l)	4
Ca ⁺⁺ (mEq/l)	2
Mg ⁺⁺ (mEq/l)	1
Cl ⁻ (mEq/l)	103
Lactate (mEq/l)	44
Glucose (mmol/l)	27.8
浸透圧 (mOsm/kg)	305

Lactate: 乳酸アニオン, Glucose: ブドウ糖
(実施例 2 ~ 6)

実施例 1 と同様にして、第 2 表に示す処方の腹腔洗浄液を得た。

第 2 表 溶質濃度及び浸透圧

溶質	実施例 No.				
	2	3	4	5	6
Na ⁺ (mEq/l)	130	154	140	140	140
K ⁺ (mEq/l)	—	—	1.5	1.5	1.5
Ca ⁺⁺ (mEq/l)	4	2	2	2	2
Mg ⁺⁺ (mEq/l)	1.5	1	1.5	1.5	1.5
Cl ⁻ (mEq/l)	92	103	100	100	100
Lactate (mEq/l)	43.5	54	45	—	—
Acetate (mEq/l)	—	—	—	45	—
Citrate (mEq/l)	—	—	—	—	45
Glucose (mmol/l)	50	—	25	—	—
Glycerol (mmol/l)	—	—	—	25	—
Xylitol (mmol/l)	—	—	—	—	50
Chitosan (g/l)	—	—	0.1	0.5	1.0
浸透圧 (mOsm/kg)	305	296	298	301	295

- 7 -

(2) 腹腔内投与における電解質及び水分の動態

8 週齢の SD 系ラット (1 群 5 匹) を用い、被験液 40mL/kg を腹腔内に投与した。その 3 時間後にエーテル麻酔下にて開腹し、腹腔内液を採取して電解質濃度及び浸透圧を測定した。結果を第 4 表に示した。

第 4 表 電解質濃度、浸透圧及び液量の変化

電解質 (mEq/l)	実施例 No.			比較例	
	1	2	3	A	B
Na ⁺	+5.4	+7.0	-6.4	+7.6	-6.8
K ⁺	+0.05	+4.5	+4.13	+4.06	+4.25
Ca ⁺⁺	+0.51	-0.43	+0.50	-0.43	+1.77
Mg ⁺⁺	+0.02	-0.25	+0.03	-0.25	+0.65
Cl ⁻	+8.8	+17.0	+9.0	+19.0	-35.6
浸透圧 (mOsm/kg)	-4.0	-2.0	+9.1	-36.0	+13.0
液量変化率 (%)	-29.1	-36.5	-47.5	+5.7	-62.9

+ : 被験液中の増加, - : 被験液中の減少

(3) 腹腔内投与による尿量に及ぼす影響

8 週齢の SD 系ラット (1 群 5 匹) を用い、被

Acetate: 酢酸アニオン, Citrate: クエン酸
アニオン, Glycerol: グリセロール,
Xylitol: キシリトール, Chitosan: キトサン

(試験例)

(1) 被験液

実施例 1, 2, 3 の溶液、EL-レフラック 1 号 (森下製薬株式会社: 比較例 A) 及び生理食塩液 (大塚製薬株式会社: 比較例 B) を以下の実験に供した。

第 3 表 比較例の溶質濃度及び浸透圧

溶質	比較例	
	A	B
Na ⁺ (mEq/l)	130	154
K ⁺ (mEq/l)	—	—
Ca ⁺⁺ (mEq/l)	4	—
Mg ⁺⁺ (mEq/l)	1.5	—
Cl ⁻ (mEq/l)	92	154
Lactate (mEq/l)	43.5	—
Glucose (mmol/l)	83.3	—
浸透圧 (mOsm/kg)	340	285

- 8 -

駆液 40mL/kg を腹腔内に投与後直ちに代謝ケージに入れ、8 時間後の尿量を測定した。各群の尿量平均値から、無投与群に対する各被験液投与群の比率を算出し第 5 表に示した。

第 5 表 無投与群平均尿量に対する被験液投与群平均尿量の比率 (%)

実施例 No.			比較例	
1	2	3	A	B
97.5	93.3	132	40.3	186

以上の結果から、本発明の腹腔洗浄液は、比較例と較べて電解質並びに水分の移動が少なく、より安全であることがわかる。

(発明の効果)

本発明の腹腔洗浄液は、水分の吸収が少なく、血清電解質バランスに及ぼす影響も少ないとから、安全に使用することができる。

特許出願人 森下製薬株式会社